

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

С. Г. Стёпин<sup>1</sup>, Е. А. Дикусар<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ КЕТОЭПОКСИДОВ

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

<sup>2</sup>Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси

*Эпоксидированием фенилэтинилалкенил кетонов пероксидом водорода в присутствии гидрокарбоната натрия синтезированы ацетиленовые кетоэпоксиды. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, инфракрасными спектрами, спектроскопией протонного магнитного резонанса. Полученные соединения являются потенциальными лекарственными средствами и полупродуктами для синтеза гетероциклов.*

**Ключевые слова:** эпоксидирование, эпоксиды, кетоны, алкины, рак кожи, потенциальные лекарственные средства.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десять лет в Беларуси наблюдается постоянный выраженный рост числа ежегодно выявляемых случаев рака кожи: с 3 994 случаев в 2001 году до 7 247 – в 2010 году (в 1,8 раза). Наиболее часто встречающимися морфологическими формами рака кожи являются базально-клеточный и плоскоклеточный рак, которые составляют около 90% всех злокачественных опухолей кожи. Базально-клеточный рак (базалиома) встречается наиболее часто и составляет около 70–75% эпителиальных опухолей кожи. Особенностью базалиомы является медленный рост и местное распространение. Плоскоклеточный рак кожи в значительном числе случаев развивается на фоне предраковых состояний кожи и характеризуется не только прогрессирующим местным злокачественным течением, но и определенной склонностью к лимфогенному метастазированию, преимущественно в костях и легких. Метатипический рак по своему клиническому течению занимает промежуточное положение между базальноклеточным и плоскоклеточным раком [1].

К факторам, способствующим развитию рака кожи, относится ультрафиолетовое излучение, ионизирующая радиация, иммунодепрессия, хроническая травматизация кожи и воздействие на кожу химических канцерогенов (антрацен, анилин, креозот, мышьяк, сажа, угольная пыль и др.) Ранние стадии рака кожи (I–II стадии) излечиваются в 80–100% случаев.

Значительно хуже прогноз при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах и прорастании опухоли в подлежащие ткани: в таких случаях пятилетнее излечение составляет около 25% [1].

Перспективными противоопухолевыми лекарственными средствами являются эпоксиды. Эпоксиды относятся к алкилирующим средствам с малой токсичностью и избирательной активностью в кислой среде опухолевой ткани. Ряд эпоксидов (диэпоксидбутан, диэпоксипропил пиперазин, диэпоксипропил дипиперидин, диглицидиловый эфир фенантренидгидрохинона, диглицидиловый эфир триэтиленгликоля) эффективен при лечении различных злокачественных новообразований крови, плоскоклеточных опухолей, расположенных в области головы и шеи, астроцитоме, при метастазах плоскоклеточного рака кожи в лимфатические узлы, при раке вульвы и т. д. [2].

Высокую активность проявляют фосфорорганические эпоксиды: диглицидиловый эфир метилфосфорной кислоты (цидифос) и диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты (глицифон). Глицифон эффективен для лечения плоскоклеточного рака кожи I стадии, а также при рецидивах после лучевого и хирургического лечения. Он отличается невысокой токсичностью, наряду с алкилирующим действием проявляет антимикробную активность. Данные по применению глицифона приведены в обзоре [2].

Ацетиленовые кетоэпоксиды являются перспективными противоопухолевыми ве-

ществами [2] и антимикотиками [3]. Они могут найти применение в синтезе производных пиримидина [4], пиразола [5] и других гетероциклов [6]. Сведения об физиологической активности ацетиленовых соединений приведены в работах [3, 6–8].

Целью данной работы является синтез новых потенциальных лекарственных средств – ацетиленовых кетозпоксидов, содержащих следующие фармакофорные группы: эпоксидный цикл, карбонильную группу, ацетиленовую связь.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Инфракрасные спектры соединений записывали на ИК-спектрофотометре Specord 75 IR в тонком слое для жидкостей и в таблетках бромида калия для твердых образцов. Спектры ПМР записаны на спектрометре JEOL-PS-100 при рабочей частоте 100 МГц в растворе хлороформа, внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Силуфол в системе эфир-гексан 3:1. Проявление пластинок осуществляли в камере насыщенной парами йода.

**Синтез 1-фенилпентен-4-ин-1-ол-3 (I).** В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещали 1 моль магниевой стружки, активированной йодом, добавляли 100 мл абсолютного эфира. При перемешивании в течение 1 часа добавляли раствор бромистого этила 1 моль в 70 мл абсолютного эфира, смесь нагревали на водяной бане до полного растворения магния. К образовавшемуся этилмагнийбромиду прибавили при охлаждении ледяной водой раствор 1 моль свежеперегнанного фенилацетилена в 110 мл абсолютного эфира, смесь нагревали на водяной бане 2 часа. При охлаждении прибавляли раствор 1 моль свежеперегнанного акролеина в 70 мл абсолютного эфира. Смесь оставляли на 12 часов при комнатной температуре. Магнийорганическое соединение разлагали раствором аммония хлорида, экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. Эфир упаривали в вакууме, остаток фракционировали в вакууме.

**Синтез 1-фенилгексен-4-ин-1-ол-3 (II).** Проведен аналогично синтезу спирта

(I) из 1 моль этилмагний бромида, 1 моль фенилацетилена и 1 моль свежеперегнанного кротонового альдегида. После упаривания эфира кристаллы спирта (II) перекристаллизовали из гексана.

**Синтез ениновых кетонов (III, IV).** В трехгорлую колбу с механической мешалкой, капельной воронкой и термометром помещали раствор 0,35 моль ениновых спиртов (I, II), растворенных в 100 мл ацетона. При перемешивании и охлаждении прикапывали раствор 30 г хромового ангидрида в 30 мл концентрированной серной кислоты и 100 мл воды. Через три часа смесь разбавили водой и экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки промыли раствором натрия карбоната, водой, сушили над безводным магнием сульфатом. После отгонки эфира остаток перегоняли в вакууме.

**Синтез ацетиленовых кетозпоксидов (V, VI).** В трехгорлую колбу с механической мешалкой, двумя капельными воронками и термометром помещали раствор 0,35 моль кетона (III, IV) и 100 мг гидрохинона в 100 мл ацетона. При перемешивании и охлаждении до -10–15°C одновременно из двух капельных воронок прибавляли 27 мл 18%-ного раствора водорода пероксида и 40 мл 2%-ного раствора натрия гидрокарбоната. Скорость прибавления раствора водорода пероксида примерно в 4 раза выше, чем раствора натрия гидрокарбоната. После прибавления растворов pH среды 8–9 поддерживали прибавлением 1 молярного раствора калия гидроксида. Время протекания реакции около 4-х часов. Время окончания реакции контролировали методом ТСХ по исчезновению исходного кетона. После окончания реакции смесь нейтрализовали 10%-ным раствором кислоты серной, ацетон упарили в вакууме. Водный раствор экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки промывали насыщенным раствором аммония сульфата до отрицательной реакции промывных вод с раствором калия иодида на водорода пероксид. Эфирные вытяжки сушили над безводным магнием сульфатом, эфир упарили в вакууме, остаток перегоняли в вакууме.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ацетиленовые кетозпоксиды образуются в незначительных количествах

(3–5%) при жидкофазном окислении ениновых спиртов (I–II) [9], методики синтеза ацетиленовых кетэпоксидов с приемлемыми выходами неизвестны.

Для синтеза кетозпоксидов обычно используют метод Вейтца-Шеффера, заключающийся в эпоксидировании метанольных растворов кетонов, содержащих двойную связь, сопряженную с кетогруппой, смесью 30%-ного раствора водорода пероксида в 1 молярном растворе натрия гидроксида при охлаждении до  $-5-0^{\circ}\text{C}$  [10]. Однако при попытке эпоксидирования ениновых кетонов (III, IV) по данной методике целевые продукты не образуются. Было отмечено образование нестабильных не идентифицированных органических гидропероксидов. Возможно, что они образуются в результате раскрытия реакционноспособного эпоксидного цикла водорода пероксидом.

Решить проблему синтеза ацетиленовых кетозпоксидов оказалось возможным

путем уменьшения концентрации водорода пероксида до 18%, использования слабого основания натрия гидрокарбоната, сильного охлаждения и раздельного прибавления растворов водорода пероксида и натрия гидрокарбоната. Необходимым условием для успешного проведения синтеза является применение в качестве растворителя ацетона и прекращение синтеза после расходования исходных ениновых кетонов. В отличие от метода Вейтца-Шеффера, не следует использовать для разложения избытка водорода пероксида марганца оксид (IV). Выходы сырых ацетиленовых кетозпоксидов практически количественные, и их можно использовать в качестве промежуточных продуктов без дополнительной очистки. При фракционировании в вакууме выход несколько снижается, необходим глубокий вакуум порядка 0,1 мм рт. ст. Схема синтеза ацетиленовых кетозпоксидов приведена на рисунке 1.

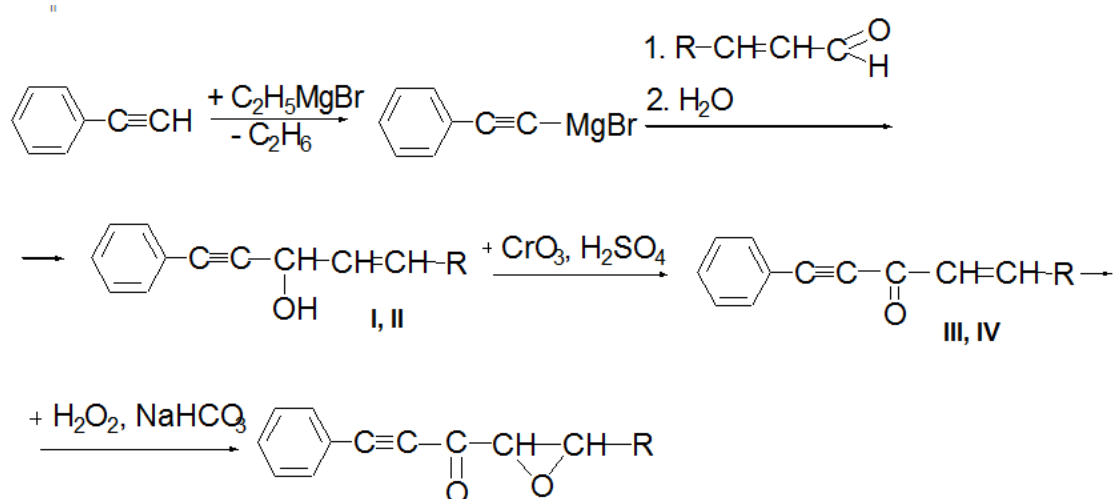


Рисунок 1 – Схема синтеза ацетиленовых кетозпоксидов V, VI

Синтезированный ацетиленовый кетозпоксид (V) представляют собой бесцветную высококипящую жидкость, ацетиленовый кетозпоксид (VI) – легкоплавкое кристаллическое вещество.

Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа, ИК-, ПМР спектроскопией.

ВИК-спектрах кетонов III, IV отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний ОН-групп, характерных для спиртов I, II, и появляются полосы поглощения валентных колебаний C=O групп ( $1650\text{ см}^{-1}$ ), смещенные в область низких частот вслед-

ствие сопряжения с тройной и двойной связями. Следует отметить увеличение интенсивности полос поглощения валентных колебаний тройных ( $2215\text{--}2210\text{ см}^{-1}$ ) и двойных ( $1620\text{--}1610\text{ см}^{-1}$ ) связей, сопряженных с карбонильной группой. В ИК-спектрах ацетиленовых кетозпоксидов V, VI полоса валентных колебаний тройной углерод-углеродной связи сохраняет свою интенсивность и проявляется при  $2205\text{ см}^{-1}$ . Полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы несколько смещается в сторону высоких частот ( $1675\text{ см}^{-1}$ ) по сравнению с ацетиленовыми кетонами

в связи с отсутствием сопряжения с двойной связью. В спектрах ацетиленовых кетозпоксидов V, VI отсутствуют полосы поглощения, характерные для двойных связей, а эпоксицикл дает триплет 1235, 960, 880  $\text{см}^{-1}$ .

Для ПМР спектров кетонов и эпоксидов характерно отсутствие сигналов протонов гидроксильных групп и  $\alpha$ -метиновых протонов, присутствующих в спектрах исходных спиртов.

**1-Фенилпентен-4-ин-1-ол-3 (I).** Выход 78%, т. кип. 98–98,5°C/0,1 мм рт ст;  $d_4^{20}$  1,0320;  $n_D^{20}$  1,5708; Rf 0,62. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300 – валентные колебания ассоциированных OH групп, 3030 – валентные колебания C-H связей в аренах, 2230 – валентные колебания  $\text{C}\equiv\text{C}$  для дизамещенных ацетиленов, 1600 – C=C валентные колебания. ПМР спектр,  $\delta$ , м.д.: 3,60 с (1H) OH; 5,40 и 6,00 мультиплеты (4H) CH и  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ; 7,35 мультиплет (5H)  $\text{C}_6\text{H}_5$ . Найдено, %: C 83,44; H 6,40.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}$ . Вычислено, %: C 83,51; H 6,37.

**1-Фенилгексен-4-ин-1-ол-3 (II).** Выход 86%, т. пл. 47,5–48,5°C; Rf 0,79. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3400–3200 – валентные колебания ассоциированных OH групп, 3030 – валентные колебания C-H связей в аренах, 2970, 2940, 2880 – валентные колебания C-H для  $\text{CH}_3$ -группы, 2240 – валентные колебания  $\text{C}\equiv\text{C}$  для дизамещенных ацетиленов, 1620 – C=C валентные колебания. ПМР спектр,  $\delta$ , м.д.: 1,63–1,69 д (3H,  $\text{CH}_3$ , J 6 Гц) 2,74 с (1H) OH; 4,85–4,91 д (1H, CH, J 6 Гц); 5,64 мультиплет (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ) и  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ; 7,18 мультиплет (5H)  $\text{C}_6\text{H}_5$ . Найдено, %: C 83,61; H 7,10.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$ . Вычислено, %: C 83,69; H 7,02.

**1-Фенилпентен-4-ин-1-он-3 (III).** Выход 78%, т. кип. 83–84°C/0,3 мм рт ст;  $d_4^{20}$  1,0314;  $n_D^{20}$  1,5848. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3080 – валентные колебания C-H для  $=\text{CH}_2$  группы; 3030 – валентные колебания C-H связей в аренах, 2210 – валентные колебания  $\text{C}\equiv\text{C}$  для дизамещенных ацетиленов; 1650 – валентные колебания C=O; 1610 – C=C валентные колебания, 990, 920 – неплоские деформационные колебания винильной группы. ПМР спектр,  $\delta$ , м.д.: 5,70–6,00 мультиплет (3H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 7,12 мультиплет (5H)  $\text{C}_6\text{H}_5$ . Найдено, %: C 84,47; H 5,48.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}$ . Вычислено, %: C 84,59; H 5,16.

**1-Фенилгексен-4-ин-1-он-3 (IV).** Выход 89%, т. кип. 143,5–144°C/0,55 мм рт ст,

$d_4^{20}$  1,0208;  $n_D^{20}$  1,4990. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3030 – валентные колебания C-H связей  $\text{sp}^2$ -гибридных атомов углерода; 2970, 2940, 2880 – валентные колебания C-H для  $\text{CH}_3$ -группы, 2215 – валентные колебания  $\text{C}\equiv\text{C}$  для дизамещенных ацетиленов; 1650 – валентные колебания C=O; 1620 – C=C валентные колебания, 965 – неплоские деформационные колебания для транс-замещенных олефинов. ПМР спектр,  $\delta$ , м.д.: 1,90–1,96 д (3H,  $\text{CH}_3$ , J 6 Гц); 6,02–6,14 д д (1H, CH, J 14 Гц); 7,10–7,42 мультиплет (6H)  $\text{C}_6\text{H}_5$  и CH у атома углерода связанного с кетогруппой. Найдено, %: C 84,53; H 6,10.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}$ . Вычислено, %: C 84,67; H 5,92.

**1-Фенил-4,5-эпоксипентин-1-он-3 (V).** Выход 68%, т. кип. 104–105°C/0,2 мм рт ст, т. пл. 28–29°C; Rf 0,55. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3030 – валентные колебания C-H связей в аренах, 2970, 2940, 2880 – валентные колебания C-H для  $\text{CH}_3$ -группы; 2205 – валентные колебания  $\text{C}\equiv\text{C}$  для дизамещенных ацетиленов; 1675 – валентные колебания C=O. ПМР спектр,  $\delta$ , м.д.: 3,12 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,52 мультиплет (1H, CH); 7,40 мультиплет (5H)  $\text{C}_6\text{H}_5$ . Найдено, %: C 76,43; H 4,89.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 76,74; H 4,65.

**1-Фенил-4,5-эпоксигексин-1-он-3 (VI).** Выход 86%, т. кип. 98–99°C/0,15 мм рт ст. Rf 0,87  $d_4^{20}$  1,0208;  $n_D^{20}$  1,4990. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3030 – валентные колебания C-H связей в аренах; 2970, 2940, 2880 – валентные колебания C-H для  $\text{CH}_3$ -группы, 2215 – валентные колебания  $\text{C}\equiv\text{C}$  для дизамещенных ацетиленов; 1675 – валентные колебания C=O; 1620 – C=C валентные колебания. ПМР спектр,  $\delta$ , м.д.: 1,34–1,40 д (3H,  $\text{CH}_3$ , J 6 Гц); 3,14–3,28 мультиплет (2H, CH-CH); 7,30 мультиплет (5H)  $\text{C}_6\text{H}_5$ . Найдено, %: C 77,28; H 5,48.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 77,40; H 5,41.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны препаративные методики синтеза ацетиленовых кетозпоксидов – потенциальных противоопухолевых и антимикотических средств и важных промежуточных продуктов в синтезе гетероциклических соединений. Перспективен поиск новых антивирусных соединений с данными фармакофорными группами.

Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа и спектральными методами.

**SUMMARY**

S. G. Stepin, E.A. Dikusat  
SYNTHESIS OF ACETYLENIC  
KETOEPOXIDES

Acetylenic ketoepoxydes have been synthesized by epoxidation of phenyl ethynyl alkenyl ketones with hydrogen peroxide in the presence of sodium bicarbonate. The structures of synthesized compounds has been confirmed by the data of elemental analysis, infrared spectra,  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. These compounds are potential drugs and intermediates for the synthesis of heterocyclic compounds.

Keywords: epoxidation, epoxides, ketones, alkynes, skin cancer, potential drugs.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лечение рака кожи [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://omr.by/lechenie/opuholi-kozhi-kostey-i-myagkih-tkaney/rak-kozhi>. – Дата доступа: 24.12.2016.
2. Залялютдинова, Л. Н. Клинико-экспериментальные исследования отечественного лекарственного средства глицифон – представителя фосфорорганических эпоксидов для лечения базально-клеточного рака кожи / Л. Н. Залялютдинова, Р. С. Гараев // Опухоли головы и шеи. – 2015. – Т. 5. – № 3. – С. 31–38.
3. Яншина, О. Г. Природные и синтетические ацетиленовые антимиотики / О. Г. Яншина, Л. И. Верещагин // Усп. химии. – 1978. – Т. 47. – Вып. 3. – С. 557–575.
4. Звонок, А. М. Реакция  $\beta$ -арилакрилоксиранов с амидами / А. М. Звонок, Н. М. Кузьменок // ХГС. – 1990. – № 5. – С. 652–656.

5. Звонок, А. М. Синтез  $\beta$ -гидроксиалкилпиразолов реакцией  $\beta$ -арилакрилоксиранов с гидразином / А. М. Звонок, Н. М. Кузьменок, Л. С. Станишевский // ХГС. – 1990. – № 5. – С. 633–636.

6. Дикусар, Е. А. Функционально замещенные производные ацетилена. Синтез, структура, свойства и применение / Е. А. Дикусар, А. П. Ювченко, В. И. Поткин. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / AV Akademikerverlag GmbH & Co. KG, 2013. – 500 с.

7. Степин, С. Г. Неожданное протекание реакции Иоффа / С. Г. Степин, Е. Д. Скаковский // Вестник фармации. – 2014. – № 4 (66). – С. 100–108.

8. Степин, С. Г. Кинетические закономерности жидкофазного окисления ацетиленовых спиртов / С. Г. Степин // Вестник фармации. – 2016. – № 3 (73). – С. 29–35.

9. Степин, С. Г. Автоокисление ацетиленов и их производных. XXV. 1-Фенил-4-пентен-1-ин-3-ол и 1-фенил-4-гексен-1-ин-3-ол / С. Г. Степин, И. Г. Тищенко // ЖОрХ. – 1986. – Т. 22. – Вып. 9. – С. 1972–1975.

10. Малиновский, М. С. Окиси олефинов и их производные / М. С. Малиновский. – М.: Госхимтехиздат, 1961. – 554 с.

**Адрес для корреспонденции:**

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов  
медицинский университет»,  
кафедра органической химии,  
тел. раб. 8(0212)370828,  
e-mail: stepins@tut.by,  
Степин С. Г.

Поступила 13.02.2017 г.

Е. А. Дикусар<sup>1</sup>, Л. Н. Филиппович<sup>1,2</sup>, С. Н. Шахаб<sup>1,2</sup>, С. К. Петкевич<sup>1</sup>, С. Г. Стёпин<sup>3</sup>

(*E,E*)-АЗОМЕТИНОКСИМЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОАЦЕТОФЕНОНА

<sup>1</sup>Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси

<sup>2</sup>Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси

<sup>3</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

*Конденсацией оксима 4-аминоацетофенона с замещенными бензальдегидами в среде кипящего абсолютного метанола в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты синтезированы (*E,E*)-азометиноксимины с выходами 65–85%. Ацилированием азометиноксиминов хлорангидридами 4,5-дихлоризотиазол-3-*